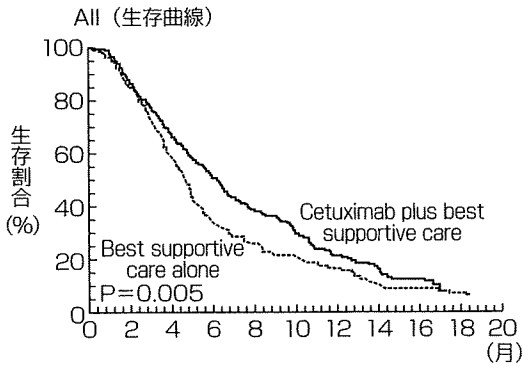

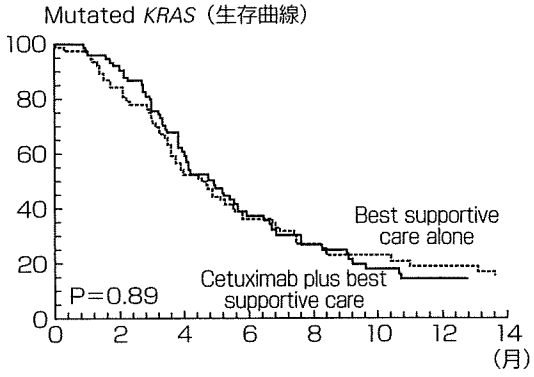

OSの比較

	All MST(月)	mutated *KRAS* MST(月)	wild-type *KRAS* MST(月)
Cetuximab+BSC	6.1	4.5	9.5
BSC (best supportive care)	4.6	4.6	4.8
p value	0.005	0.89	<0.0001

MST (median survival time)：生存期間中央値

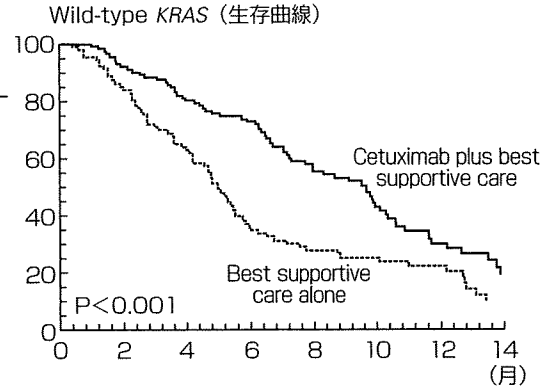

図4. cetuximabの効果とその*KRAS*変異との関係
NCIC CTG CO.17試験（文献9, 10より）

から3rd lineまですべて標準治療があると考えられるようになってきた．今後は経口フッ化ピリミジン系薬剤の使用による簡便化と，cetuximabとbevacizumab，今後日本でも使用可能になると思われるpanitummabなどの位置づけ，個別化医療の確立が期待される．

2）術後補助化学療法

NSABP C-04試験やINT-0089試験の結果から，III期結腸癌に対して，術後化学療法の再発抑制効果と生存期間の延長が示されており，本邦では5-FUとleucovorin（LV）療法のRoswell Park Memorial Institute（RPMI）レジメンを6カ月行うことが標準治療とされている．II期結腸癌に対しての有用性は検証されていないが，再発のリスクの高い症例においては術後化学療法を行うこともある．しかし，確立された基準はなく，実際の臨床現場では，有益性と欠点に関して説明し，患者毎に方針を決定することになる．近年，世界的にはII期，III期の結腸癌を対象に，MOSAIC試験においてFOLFOX4療法，NSABP C-07試験においてFLOX療法，とL-OHPの上乗せによる有用性が示されている．今後はFOLFOX療法にbevacizumabの上乗せ効果をみたNSABP C-08試験やAVANT試験の結果が待たれるところである．

簡便性の観点から経口薬との比較試験もなされており，II期，III期の結腸癌において経静脈的な5-FU＋LV（RPMI regimen）と経口のUFT/LVとの同等性がNSABP C-06で報告され[11]，本邦でもJCOG0205試験の結果待ちである．また，Dukes Cの結腸癌患者を対象としたX-ACT試験では5-FU＋LV（Mayo regimen）とcapecitabinとの同等性が報告されている．国内で開発されたS-1に関してはエビデンスが少なく，現在UFT/

LVとの非劣勢試験が行われている．手術成績がよいとされる日本で欧米のデータをそのまま用いてよいかは議論のあるところではあるが，現在の本邦におけるスタンダードとしては注射薬の5-FU/l-LVと経口薬のUFT/LV，capecitabinの中から症例に応じて検討することになろう．また，FOLFOXも日本では現在術後補助化学療法として承認されてはいないが，今後検討すべき治療であると考えられる．

4. 小腸癌

小腸癌の化学療法は大腸癌に準じて，術後，または転移再発例に対して行われている．多数例の解析がないため，エビデンスはないが，大腸癌よりも予後不良とされる．

5. 消化管間葉系腫瘍（GIST）

GISTとは主に*c-kit*遺伝子変異が腫瘍の発生に関連する消化管の間葉系腫瘍である．全消化管のうち胃に最も多く(60～70%)，小腸が20～30%で，残りは食道，大腸である．切除可能な場合は外科的切除が原則で，切除不能な場合に内科的治療が選択される．チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ400 mg/日の投与が標準治療とされ，海外の臨床試験ではMSTが49～57カ月と，以前の治療成績と比べて大幅な生存期間の延長が示されている．また，イマチニブ耐性のGISTに対しては，マルチターゲット型のチロシンキナーゼ阻害薬のスニチニブを使用する．

おわりに

消化器癌の薬物治療は胃癌の1次治療のように大規模試験の結果エビデンスレベルの高い治療がある一方，食道癌や胃癌の2次治療のように十分なエビデンスがない領域もある．大腸癌に関しては欧米でエビデンスのある薬がようやく国内で使えるようになったところである．分子標的薬が加わり，治療の進歩が期待できる一方で，国際間での手術術式や標準治療の相違もあり，我が国においてall Japan体制での臨床試験が望まれる．

文　献

1) Igaki H, et al : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoraticic esophagus (JCOG9907). J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 26, LBA4510, 2008.
2) Minashi K, et al : A phaseII study of chemoradiotherapy in patients with stage II, III esophageal squamous cell carcinoma : JCOG trial (JCPG9906). Proc Gastrointestial Cancers Symposium, 129, (abs.#114), 2008.
3) Boku N, et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advancer gastric cancer (JCOG9912). J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 25, LBA4513, 2007.
4) Koizumi W, et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer(SPIRITS trial) : a phase III trial. Lancet Oncol 9(3) : 215-221, 2008.
5) Sakuramoto S, et al : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 357 (18) : 1810-1820, 2007.
6) Tournigand C, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22(2) : 229-237, 2004.
7) Hochster HS, et al : Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer:results of the TREE Study. J Clin Oncol 26(21) : 3523-3529, 2008.
8) Cunningham D, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351(4) : 337-345, 2004.
9) Jonker DJ, et al : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 357 (20) : 2040-2048, 2007.
10) Karapetis CS, et al : K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359 (17) : 1757-1765, 2008.
11) Lembersky BC, et al : Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon : results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 24 (13) : 2059-2064, 2006.

Clinical Translational Research

Oncology

Oncology 2009;76:342–349
DOI: 10.1159/000209964

Received: October 2, 2008
Accepted after revision: December 11, 2008
Published online: March 23, 2009

High Orotate Phosphoribosyltransferase Gene Expression Predicts Complete Response to Chemoradiotherapy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus

Takeshi Kajiwara[a] Tomohiro Nishina[a] Ichinosuke Hyodo[b] Toshikazu Moriwaki[b] Shinji Endo[b] Junichirou Nasu[a] Shinichiro Hori[a] Bunzo Matsuura[c] Yoichi Hiasa[c] Morikazu Onji[c]

[a]Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, [b]Division of Gastroenterology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, and [c]Department of Gastroenterology and Metabology, Graduate School of Medicine, Ehime University, Toon, Japan

Key Words
Esophageal cancer · Chemoradiotherapy · Orotate phosphoribosyltransferase

Abstract
Objective: Chemoradiotherapy (CRT) is a possible alternative to surgery for esophageal cancer. As complete response (CR) to CRT is essential for a good prognosis, potential biomarkers predictive of CR were explored. ***Methods:*** Endoscopic tumor biopsies were obtained from 41 patients with stage II–III esophageal squamous cell carcinoma before 5-fluorouracil/cisplatin-based definitive CRT. cDNA was derived from RNA isolated from microdissected tumor cells. mRNA expression levels of 10 genes involved in CRT or tumor biology were measured using quantitative real-time RT-PCR. ***Results:*** Expression levels of orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) and dihydrofolate reductase mRNA were significantly higher in the CR group compared with the non-CR group ($p = 0.0206$ and 0.0191, respectively). Matrix metalloproteinase 9 mRNA expression was significantly lower in the CR group ($p = 0.0436$). CR rates were significantly higher in patients with node-negative disease and high expression levels of OPRT and dihydrofolate reductase genes ($p = 0.0448$, 0.0104 and 0.0104, respectively). No significant difference in CR rates was observed for other variables. Multivariate analysis revealed that high OPRT gene expression was an independent predictive factor of CR ($p = 0.0192$). It was also significantly associated with good prognosis ($p = 0.0450$). ***Conclusion:*** High OPRT gene expression may be a predictive factor of CR to 5-fluorouracil/cisplatin-based CRT in esophageal cancer.
Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

Introduction

Esophageal cancer is one of the most lethal gastrointestinal neoplasms: annually, it causes >10,000 deaths in Japan [1] and >300,000 deaths worldwide [2]. Although radical surgery is historically the standard treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus, multimodal treatments are increasingly being employed to improve survival. Definitive chemoradiotherapy (CRT) has been reported to have curative potential and appears to be as effective as esophagectomy for lo-

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2009 S. Karger AG, Basel
0030–2414/09/0765–0342$26.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ocl

Ichinosuke Hyodo
Division of Gastroenterology, Institute of Clinical Medicine
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575 (Japan)
Tel. +81 29 853 3109, Fax +81 29 853 3218, E-Mail ihyodo@md.tsukuba.ac.jp

cally advanced esophageal cancer [3, 4]. In the Radiation Therapy Oncology Group 85-01 randomized trial, definitive CRT consisting of 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin (CDDP) with concurrent radiation in patients with locally advanced esophageal cancer resulted in a 26% 5-year survival rate, while no patients treated with radiotherapy alone survived for 5 years [5]. Recent studies have reported that the survival rates associated with CRT and CRT followed by surgery are equivalent in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus, particularly in patients who responded to CRT [6, 7]. Little survival benefit has been observed in association with additional surgery after CRT in such patients. Furthermore, complete response (GR) to CRT is essential for a good prognosis [8, 9].

Advances in molecular pharmacology have refined our understanding of the mechanisms of action of cancer drugs and resistance to chemotherapy. Several molecular markers have been investigated as predictors of response to anticancer drugs as well as prognosis, including thymidylate synthase (TS), the target enzyme of 5-FU; thymidine phosphorylase (TP) and orotate phosphoribosyltransferase (OPRT), which phosphorylate and activate 5-FU, respectively; dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), which inactivates 5-FU; methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and dihydrofolate reductase (DHFR), inhibitors of TS in the folic acid metabolic pathway; excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) gene, a marker for nucleoside excision repair deficiency and resistance to platinum drugs; vascular endothelial growth factor (VEGF), a potent angiogenic factor; epidermal growth factor receptor (EGFR), a growth factor receptor; and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), the type IV collagenase.

The significance of these biomarkers in CRT for squamous cell carcinoma of the esophagus is currently unclear. In this study, we used quantitative real-time reverse transcription PCR to measure biomarker expression levels in pretreatment endoscopic esophageal tumor biopsy specimens from patients who were treated with 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT. The relationships between biomarker expression and clinical outcome were also analyzed.

Materials and Methods

Patients

A total of 62 patients with locally advanced esophageal cancer underwent 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT between April 1999 and December 2005 at the National Hospital Organization Shikoku Cancer Center. Of these patients, 41 were selected for study inclusion based on the following criteria: (1) histologically proven squamous cell carcinoma of the esophagus; (2) clinical stage II or III disease according to the criteria of the tumor-node-metastasis classification of the International Union Against Cancer; (3) Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2; (4) available pretreatment tumor specimens obtained by endoscopic biopsy; (5) no prior chemotherapy, radiotherapy or surgery; (6) no other active malignancies; and (7) confirmed tumor response. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, and this study was approved by the Institutional Review Board of the National Hospital Organization Shikoku Cancer Center.

Treatment Schedule

Patients were treated with 1 of 2 CRT regimens: prior to January 2005, 26 patients (63.4%) were treated according to treatment schedule A, while the remaining 15 patients (36.6%) were treated according to treatment schedule B (described below). All patients received external beam radiotherapy using 10 MV X-rays with an opposed 2-portal technique. The initial treatment volume included the primary tumor with proximal and distal margins of 3.0 cm and a radial margin of 1.0–1.5 cm, as well as enlarged lymph nodes. Treatment schedule A consisted of a continuous infusion of 5-FU 400 mg/m^2/day on days 1–5 and 8–12 combined with CDDP 40 mg/m^2 on days 1 and 8; concurrent radiotherapy at 2 Gy/day was given on weekdays (days 1–5, 8–12 and 15–19), with a 2-week break after cumulative irradiation of 30 Gy, and was restarted on day 36 at the same schedule. The total radiation dose was 60 Gy. Treatment schedule B consisted of continuous infusion of 5-FU 700 mg/m^2/day on days 1–4 and 29–32 combined with CDDP 70 mg/m^2 on days 1 and 29; concurrent radiotherapy was given at 2 Gy/day on weekdays (days 1–5, 8–12, 15–19, 22–26, 29–33 and 36–40). The total radiation dose was 60 Gy. Additional chemotherapy, consisting of continuous infusion of 5-FU 800 mg/m^2/day on days 1–5 combined with CDDP 80 mg/m^2 on day 1, was administered 2 times every 4 weeks in patients who showed any response other than definite progression to CRT. Additional chemotherapy courses, limited to a total of 4 courses, were optional.

Definition of CR

The first evaluation consisted of computed tomography (CT) scanning and esophagoscopy and was performed 1 month after concurrent CRT. Responses were evaluated every 2 or 3 months during the first year and every 6 months thereafter. CR was determined when all visible tumors, including ulcerations, disappeared endoscopically for more than 4 weeks, accompanied by negative biopsy results, and when metastatic lymph nodes also disappeared by CT scanning, according to the World Health Organization response criteria for measurable disease.

Laboratory Methods

For histological diagnosis, representative sections were stained with hematoxylin and eosin using standard methods. Prior to microdissection, 10-μm-thick sections were deparaffinized and stained with nuclear fast red (American Master Tech Scientific, Lodi, Calif., USA). Sections of interest were selectively isolated by laser capture microdissection (PALM Microsystem, Leica, Wetzlar, Germany), according to standard procedures [10]. Dissected

Table 1. Primer and probe sequences

Gene	Forward primer (5′–3′)	Reverse primer (5′–3′)	TaqMan probe (5′–3′)
TS	GCCTCGGTGTGCCTTTCA	CCCGTGATGTGCGCAAT	TCGCCAGCTACGCCCTGCTCA
TP	CCTGCGGACGGAATCCT	GCTGTGATGAGTGGCAGGCT	CAGCCAGAGATGTGACAGCCACCGT
DPD	AGGACGCAAGGAGGGTTTG	GTCCGCCGAGTCCTTACTGA	CAGTGCCTACAGTCTCGAGTCTGCCAGTG
OPRT	TAGTGTTTTGGAAACTGTTGAGGTT	CTTGCCTCCCTGCTCTCTGT	TGGCATCAGTGACCTTCAAGCCCTCCT
MTHFR	CGGGTTAATTACCACCTTGTCAA	GCATTCGGCTGCAGTTCA	TGAAGGGTGAAAACATCACCAATGCCC
DHFR	GTCCTCCCGCTGCTGTCA	GCCGATGCCCATGTTCTG	TTCGCTAAACTGCATCGTCGCTGTGTC
ERCC1	GGGAATTTGGCGACGTAATTC	GCGGAGGCTGAGGAACAG	CACAGGTGCTCTGGCCCAGCACATA
VEGF	AGTGGTCCCAGGCTGCAC	TCCATGAACTTCACCACTTCGT	TGATTCTGCCCTCCTCCTTCTGCCAT
EGFR	TGCGTCTCTTGCCGGAAT	GGCTCACCCTCCAGAAGGTT	ACGCATTCCCTGCCTCGGCTG
MMP-9	TGGAGACCTGAGAACCAATCT	CACCCGAGTGTAACCATAGC	TCTGCCAGCTGCCTGTCGGT
β-Actin	GAGCGCGGCTACAGCTT	TCCTTAATGTCACGCACGATTT	ACCACCACGGCCGAGCGG

tissue particles were transferred to a reaction tube containing 400 μl RNA lysis buffer. Samples were homogenized and heated at 92°C for 30 min. Fifty microliters of 2 M sodium acetate (pH 4.0) were then added, followed by 600 μl freshly prepared phenol/chloroform/isoamyl alcohol (250:50:1). Tubes were placed on ice for 15 min and then centrifuged at 13,000 rpm for 8 min in a chilled (8°C) centrifuge. The upper aqueous phase was carefully removed. Glycogen (10 μl) and isopropanol (300–400 μl) were then added. Tubes were chilled at –20°C for 30–45 min to precipitate RNA. Samples were then centrifuged at 13,000 rpm for 7 min in a chilled (8°C) centrifuge. The supernatant was poured off and 500 μl 75% ethanol was added. The tubes were again centrifuged at 13,000 rpm for 6 min in a chilled (8°C) centrifuge. The supernatant was then carefully poured off so as not to disturb the RNA pellet. The remaining ethanol was removed, and samples were air dried for 15 min. Pellets were resuspended in 50 μl 5 mM Tris (pH 8.0). Finally, cDNA was prepared as described by Lord et al. [11].

Quantification of the 10 genes of interest and an internal reference gene (β-actin) was performed with a fluorescence-based, real-time detection system (ABI PRISM 7900 Sequence Detection System, TaqMan®; Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA) using the standard curve method. The PCR reaction mixture consisted of 1,200 nM of each primer, 200 nM probe, 0.4 units AmpliTaq gold polymerase, 200 nM of each dATP, dCTP, dGTP and dTTP, 3.5 mM $MgCl_2$, and 1 × TaqMan buffer A containing a reference dye. The final reaction volume was 20 μl (all reagents from Perkin-Elmer Applied Biosystems). The following cycling conditions were used: 50°C for 2 min and 95°C for 10 min, followed by 46 cycles of 95°C for 15 s and 60°C for 1 min. Primers and probes used are listed in table 1. Gene expression values (relative mRNA levels) are expressed as ratios (differences between Ct values) between the gene of interest and the internal reference gene (β-actin).

Statistical Analysis

The Spearman's rank correlation was used to evaluate correlations among measured gene expression levels. Using the Mann-Whitney U test, mRNA expression levels were compared between the CR and non-CR groups. To stratify patients into high and low gene expression groups, median mRNA expression levels were used as cutoff values. Associations between clinical variables and CR, and between gene expression status and CR, were evaluated using the two-sided Fisher's exact test for significance. In the multivariate analysis, logistic regression analysis was used to evaluate predictive factors of CR. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method, and statistical differences between curves were calculated using the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to evaluate the prognostic importance on survival. The significance level was established at $p < 0.05$. All analyses were performed using SPSS software (version 11.5J; SPSS Inc., Tokyo, Japan).

Results

Patient Characteristics

Patient characteristics are summarized in table 2. The median age was 66 years (range 54–78), and the majority (97.6%) of patients were males. The tumor location distribution was typical for squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan. The median longest tumor diameter was 6.8 cm (range 1.3–20). With respect to TNM staging, 18 patients (43.9%) had T3 disease and 15 patients (36.6%) had T4 disease, while 34 patients (82.9%) were node positive. Twelve patients (29.3%) had clinical stage II disease, and the remaining 29 patients (70.7%) had clinical stage III disease. Thirty-nine patients (95.1%) completed 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT with a total radiation dose of 60 Gy, while the remaining 2 patients received 30 and 50 Gy, respectively. During treatment, 8 patients required dose reduction. According to the evaluation criteria described above, 20 patients (48.8%) achieved CR and were classified as the CR group. A total of 10 out of 20 patients who received 2 additional chemotherapy courses and 5 out of 7 patients who received 1 additional chemotherapy course achieved a CR.

Table 2. Patient characteristics

Patients	41
Age, years	
Median	66
Range	54–78
Gender	
Male	40
Female	1
ECOG PS	
0	23
1	15
2	3
Tumor location	
Upper	14
Middle	20
Lower	7
Tumor size (longest diameter), cm	
Median	6.8
Range	1.3–20
T stage	
T1	3
T2	5
T3	18
T4	15
N stage	
N0	7
N1	34
Clinical stage (UICC)	
II	12
III	29

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; UICC = International Union Against Cancer.

Table 3. Gene expression in the CR and non-CR groups

Gene	Median mRNA expression levels		p value[2]
	CR (n = 20)	non-CR (n = 21)	
TS	4.18 (1.57–19.0)[1]	3.18 (1.51–11.2)	0.273
TP	26.6 (9.51–74.6)[1]	22.9 (7.74–126)	0.409
DPD	1.50 (0.00–5.60)	1.08 (0.278–10.5)	0.0951
OPRT	1.85 (0.898–6.81)[1]	1.27 (0.537–3.23)	0.0206
MTHFR	1.46 (0.00–4.64)	1.17 (0.277–5.04)	0.676
DHFR	5.21 (1.42–10.6)[1]	2.51 (0.965–8.99)	0.0191
ERCC1	1.66 (0.817–3.37)	1.66 (0.654–4.16)	0.465
VEGF	6.61 (0.990–19.3)[1]	4.91 (2.54–13.3)	0.323
EGFR	5.25 (2.79–116)	6.31 (2.15–53.3)	0.696
MMP-9	2.06 (0.00–20.1)[1]	2.88 (0.690–23.2)	0.0436

Figures in parentheses are ranges.
[1] n = 19.
[2] Mann-Whitney U test.

Gene Expression in the CR and Non-CR Groups

Evaluation of all markers could not be completed for every sample due to a limited amount of tumor tissue available in the original endoscopic biopsy specimens. Expression of TS, TP, OPRT, DHFR, VEGF and MMP-9 mRNA was detected in 40 samples, while expression of DPD, MTHFR, ERCC1 and EGFR mRNA was detected in all 41 samples.

mRNA expression levels are listed in table 3. Significant ($p < 0.001$) correlations were observed between TS and OPRT, TS and DHFR, TP and MTHFR, DPD and MTHFR, OPRT and DHFR, and MTHFR and ERCC1 mRNA expression levels (Spearman's rank correlation coefficient = 0.566, 0.741, 0.559, 0.562, 0.745 and 0.610, respectively). OPRT and DHFR mRNA expression levels were significantly higher in the CR group than in the non-CR group ($p = 0.0206$ and 0.0191, respectively). MMP-9 mRNA expression was significantly lower in the CR group than in the non-CR group ($p = 0.0436$). No significant differences between the CR and non-CR groups were observed for mRNA expression levels of other markers.

Univariate Analysis of CR

The associations between clinical variables and CR, and between gene expression status and CR, are presented in table 4. CR rates were significantly higher in node-negative (N0) patients and in those patients with high OPRT and high DHFR gene expression ($p = 0.0448$, 0.0104 and 0.0104, respectively). No significant difference in CR rates was observed for other clinical variables and gene expression status.

Multivariate Analysis for CR

To determine independent predictive factors of CR, multivariate analysis was performed using the 4 variables that demonstrated a p value <0.1 in univariate analysis: N stage and DPD, OPRT and DHFR gene expression. OPRT gene expression was identified as a significant variable (odds ratio 21.1; 95% confidence interval 1.64–270; $p = 0.0192$).

Survival

The median follow-up duration was 25.5 months (range 2.50–102). Median overall survival (OS) in the entire patient population was 28.2 months, with a 39.6% 3-year survival rate. The CR group experienced significant-

Table 4. Associations between variables and CR

Variable[1]		Patients	CR rate %	p value[2]
ECOG PS	0	23	56.5	
	1, 2	18	38.9	0.350
N stage	N0	7	85.7	
	N1	34	41.2	0.0448
Treatment schedule	A	26	42.3	
	B	15	60.0	0.341
TS gene expression	≤3.86	20	35.0	
	>3.86	20	60.0	0.205
DPD gene expression	≤1.39	21	33.3	
	>1.39	20	65.0	0.0629
OPRT gene expression	≤1.58	20	25.0	
	>1.58	20	70.0	0.0104
DHFR gene expression	≤3.20	20	25.0	
	>3.20	20	70.0	0.0104
MMP-9 gene expression	≤2.69	20	60.0	
	>2.69	20	35.0	0.205

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status.
[1] Variables with p values <0.5 are demonstrated.
[2] Two-sided Fisher's exact test.

Table 5. Univariate analysis for OS

Prognostic factor[1]		Median OS months	Hazard ratio	p value[2]
Age	<65 years	25.5	1.00	
	≥65 years	40.9	0.672 (0.310–1.46)	0.310
Gender	male	28.2	1.00	
	female	15.2	2.50 (0.326–19.1)	0.360
T stage	T1–3	28.2	1.00	
	T4	25.5	1.37 (0.618–3.03)	0.437
N stage	N0	83.4	1.00	
	N1	23.5	2.21 (0.737–6.61)	0.147
Treatment schedule	A	19.8	1.00	
	B	–	0.578 (0.242–1.38)	0.211
TS gene expression	≤3.86	16.0	1.00	
	>3.86	40.9	0.520 (0.237–1.14)	0.0965
TP gene expression	≤23.3	14.3	1.00	
	>23.3	31.0	0.664 (0.305–1.45)	0.298
DPD gene expression	≤1.39	23.5	1.00	
	>1.39	31.2	0.583 (0.271–1.26)	0.163
OPRT gene expression	≤1.58	15.2	1.00	
	>1.58	40.9	0.455 (0.207–1.00)	0.0450
DHFR gene expression	≤3.20	12.6	1.00	
	>3.20	33.8	0.508 (0.236–1.10)	0.0778
MMP-9 gene expression	≤2.69	40.9	1.00	
	>2.69	23.5	1.73 (0.783–3.82)	0.169

Figures in parentheses are 95% confidence intervals.
[1] Factors with p values <0.5 are demonstrated.
[2] Log-rank test.

ly longer OS than the non-CR group (median OS 83.4 vs. 12.6 months; hazard ratio 36.7; 95% confidence interval 7.99–168; $p < 0.0001$; fig. 1). The univariate analysis for OS is presented in table 5. High OPRT gene expression was significantly associated with good OS (median OS 40.9 vs. 15.2 months; $p = 0.0450$; fig. 2). Other clinical variables and gene expression status were not associated with patient prognosis. Multivariate analysis with a Cox proportional hazards model using the 3 variables with a p value <0.1 in univariate analysis, TS, OPRT and DHFR gene expression level, revealed that none of these was an independent prognostic factor (e.g., OPRT gene expression; $p = 0.340$).

Discussion

In this study, we analyzed mRNA expression levels of various genes that encode proteins involved in 5-FU and CDDP activity and those involved in tumor pathogenesis, such as growth factors and metalloproteinases, in primary esophageal squamous cell carcinoma tumors. Our results demonstrate that high OPRT gene expression is an independent predictor of CR in patients treated with 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT.

CR has been reported to be the most important predictive factor of good outcomes in patients with locally advanced esophageal cancer treated with CRT [8, 9]. Therefore, we focused on the correlation between CR, which is the first step to cure, and tumor gene expression. In our patient cohort, the CR group showed significantly prolonged survival compared with that in the non-CR group. The CR rate and survival period were similar to those reported in previous studies that have evaluated 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT [6, 7].

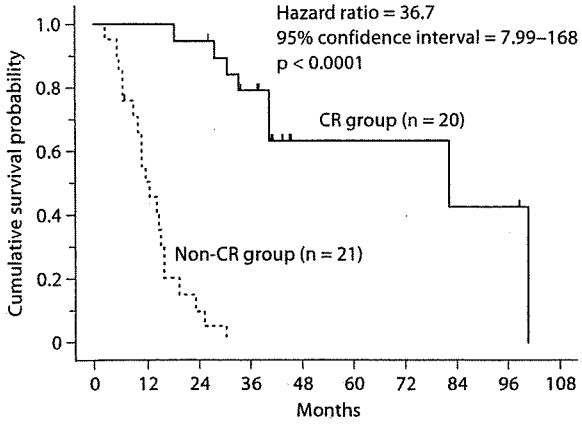

Fig. 1. Survival curves for the CR and non-CR groups.

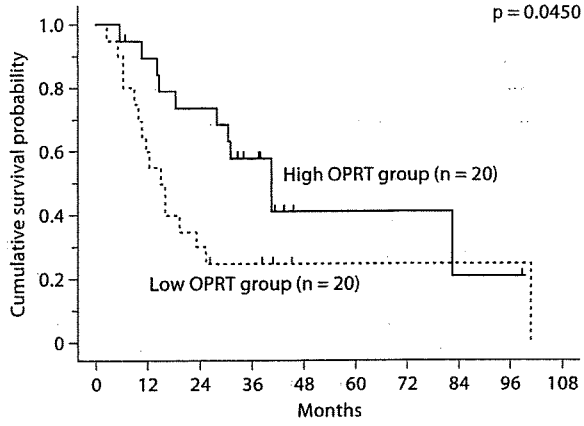

Fig. 2. Survival curves for the high and low OPRT expression groups.

5-FU is an antimetabolite that interferes with DNA and RNA synthesis during cell proliferation. The phosphorylation pathway that directly converts 5-FU to 5-fluorouridine-5′-monophosphate by OPRT in the presence of 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate is required for 5-FU activation. 5-Fluorouridine-5′-monophosphate is further phosphorylated to 5-fluorouridine-5′-diphosphate and the active metabolite 5-fluorouridine-5′-triphosphate, thereby causing RNA damage. 5-Fluorouridine-5′-diphosphate is also converted to 5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-diphosphate by ribonucleotide reductase. 5-Fluoro-2′-deoxyuridine-5′-diphosphate is phosphorylated to the active metabolite 5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-triphosphate, causing DNA damage, or dephosphorylated to 5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-monophosphate, a potent inhibitor of TS, which is primarily responsible for cytotoxicity [12]. OPRT is an early key enzyme in this pathway. The OPRT pathway has been reported to be involved in 5-FU sensitivity in cultured tumor cell lines and human tumor xenograft models [13, 14]. High OPRT gene expression in primary tumors has also been reported to be a predictive factor of good response and prognosis in gastric and colorectal cancers treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy [15–17]. Furthermore, 5-FU acts as a radiosensitizer, which enhances its ability to interfere with DNA synthesis [12]. In agreement with these reports, our results demonstrate that high OPRT gene expression is associated with the efficacy of 5-FU combined with radiation in esophageal cancer. Although both radiation and CDDP are integral to the efficacy of CRT in esophageal cancer, our results suggest that the effects of 5-FU are also important for achieving CR. The Cox proportional hazards model did not identify any variables as significant prognostic factors, and OPRT gene expression was the only parameter that showed a significant survival difference in univariate analysis. These results may be explained by the inadequate statistical power of this study due to the small sample size. Several studies have reported that TS, TP, ERCC1 and VEGF are significantly associated with response and prognosis in esophageal cancer patients treated with 5-FU/CDDP-based CRT [18–21]. However, we did not observe any associations between expression of these biomarkers and CR or prognosis. These conflicting results are most likely the result of the different sample sizes, patient backgrounds and measurement methods in the different studies.

DHFR, which plays a key role in folate metabolism, converts intracellular inactive dihydrofolate to active tetrahydrofolate; this activity is crucial to the antitumor activity of 5-FU. We previously reported that DHFR might be a candidate biomarker for predicting response to S-1 (an oral DPD inhibitory fluoropyrimidine) monotherapy in patients with advanced gastric cancer [22]. Although the CR rate in the present study was significantly higher in the high DHFR group, DHFR gene expression was not identified as an independent predictive factor in the multivariate analysis. This discrepancy may be due to the different drugs (S-1 is a potent DPD inhibitor) and different tumor origins in the 2 studies. Further analysis is re-

quired to confirm the clinical implication of DHFR in esophageal cancer.

Our study has some limitations. First, the original endoscopic biopsy specimens were relatively small, and their gene expression levels may not have been representative of the entire tumor due to intratumor heterogeneity. However, it has been reported that biopsy material frequently yields a representative genetic expression profile of the total tumor tissue [23], and biopsy specimens are the only tissue samples that are available and convenient for this type of study. The second limitation of this study was that we were not able to measure all of the possible predictive markers that have been previously reported, such as CDDP resistance and expression of radiation sensitivity-related enzymes such as glutathione S-transferase π; apoptosis-related proteins such as p53, bcl-2, bax, survivin and cyclooxygenase-2; cell cycle regulatory proteins such as cyclin D1; and tumor proliferation-related proteins such as Ki-67 and nuclear factor κB [18, 24–30]. A final possible limitation is that 2 different treatment schedules were used: split-course CRT (treatment schedule A) and protracted CRT (treatment schedule B). It has been reported that in resectable locally advanced esophageal carcinoma, protracted CRT significantly improves local control compared with split-course CRT. However, no significant differences in response rate or OS were observed between patients undergoing these 2 treatment schedules [31]. In our study, the CR rate was higher for patients who received treatment schedule B than those given treatment schedule A; however, this difference was not significant. OS was also not different between patients who received the 2 treatment schedules.

Based on our findings, immediate surgical resection appears to be appropriate in patients with low OPRT gene expression; surgical resection after CRT or chemotherapy may also be appropriate depending on specific patient needs. It should be noted that 15 (36.6%) of our patients had T4 disease. Further evaluation within better-defined operable stages is necessary. A prospective study with a large number of patients is warranted to confirm the influence of high OPRT gene expression on prognosis and to explore other biomarkers that were not examined in the present study.

In conclusion, we found that high OPRT gene expression was an independent predictive factor of CR to 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT in squamous cell carcinoma of the esophagus. Measurement of OPRT gene expression may allow selection of a subset of patients who are likely to benefit from CRT.

Acknowledgment

This study was funded by Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan.

References

1 Fujita H: Present status of esophageal cancer and its treatment in Japan. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004;10:135–139.

2 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS: Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37(suppl 8):S4–S66.

3 Chan A, Wong A: Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:265–270.

4 Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, Yoshida S, Nishimura M, Haruno M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A: Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2–3)N(any)M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:425–433.

5 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 1999;281:1623–1627.

6 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005;23:2310–2317.

7 Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roullet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160–1168.

8 Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M: Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. J Clin Oncol 2005;23:4330–4337.

9 Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Rice DC, Roth JA, Ajani JA: Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. Cancer 2005;104:2365–2372.

10 Bonner RF, Emmert-Buck M, Cole K, Pohida T, Chuaqui R, Goldstein S, Liotta LA: Laser capture microdissection: molecular analysis of tissue. Science 1997;278:1481, 1483.

11 Lord RV, Salonga D, Danenberg KD, Peters JH, DeMeester TR, Park JM, Johansson J, Skinner KA, Chandrasoma P, DeMeester SR, Bremner CG, Tsai PI, Danenberg PV: Telomerase reverse transcriptase expression is increased early in the Barrett's metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma sequence. J Gastrointest Surg 2000;4:135–142.
12 Shewach DS, Lawrence TS: Antimetabolite radiosensitizers. J Clin Oncol 2007;25:4043–4050.
13 Peters GJ, Laurensse E, Leyva A, Lankelma J, Pinedo HM: Sensitivity of human, murine, and rat cells to 5-fluorouracil and 5′-deoxy-5-fluorouridine in relation to drug-metabolizing enzymes. Cancer Res 1986;46:20–28.
14 Peters GJ, van Groeningen CJ, Laurensse EJ, Pinedo HM: A comparison of 5-fluorouracil metabolism in human colorectal cancer and colon mucosa. Cancer 1991;68:1903–1909.
15 Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Shirota Y, Nihei Z, Shimizu M, Sasaki Y, Hirayama R: Simple combinations of 5-FU pathway genes predict the outcome of metastatic gastric cancer patients treated by S-1. Int J Cancer 2006;119:1927–1933.
16 Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, Yamada H, Takahashi T, Nihei Z, Sugihara K, Sasaki Y, Hirayama R: Both gene expression for orotate phosphoribosyltransferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2003;89:1486–1492.
17 Matsuyama R, Togo S, Shimizu D, Momiyama N, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I, Kunisaki C, Suzuki H, Hayasizaki Y, Shimada H: Predicting 5-fluorouracil chemosensitivity of liver metastases from colorectal cancer using primary tumor specimens: three-gene expression model predicts clinical response. Int J Cancer 2006;119:406–413.
18 Joshi MB, Shirota Y, Danenberg KD, Conlon DH, Salonga DS, Herndon JE 2nd, Danenberg PV, Harpole DH Jr: High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:2215–2221.
19 Kim MK, Cho KJ, Kwon GY, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Kim SB: ERCC1 predicting chemoradiation resistance and poor outcome in oesophageal cancer. Eur J Cancer 2008;44:54–60.
20 Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, Matsubara H, Funami Y, Nabeya Y, Hayashi H, Takeda A, Shiratori T, Uno T, Ito H, Ochiai T: Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2002;86:552–557.
21 Warnecke-Eberz U, Metzger R, Miyazono F, Baldus SE, Neiss S, Brabender J, Schaefer H, Doerfler W, Bollschweiler E, Dienes HP, Mueller RP, Danenberg PV, Hoelscher AH, Schneider PM: High specificity of quantitative excision repair cross-complementing 1 messenger RNA expression for prediction of minor histopathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. Clin Cancer Res 2004;10:3794–3799.
22 Matsubara J, Nishina T, Yamada Y, Moriwaki T, Shimoda T, Kajiwara T, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Okayama Y, Oka T, Shirao K: Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2008;98:832–839.
23 Langer R, Specht K, Becker K, Ewald P, Bekesch M, Sarbia M, Busch R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Hofler H: Association of pretherapeutic expression of chemotherapy-related genes with response to neoadjuvant chemotherapy in Barrett carcinoma. Clin Cancer Res 2005;11:7462–7469.
24 Gibson MK, Abraham SC, Wu TT, Burtness B, Heitmiller RF, Heath E, Forastiere A: Epidermal growth factor receptor, p53 mutation, and pathological response predict survival in patients with locally advanced esophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2003;9:6461–6468.
25 Izzo JG, Malhotra U, Wu TT, Ensor J, Luthra R, Lee JH, Swisher SG, Liao Z, Chao KS, Hittelman WN, Aggarwal BB, Ajani JA: Association of activated transcription factor nuclear factor kappaB with chemoradiation resistance and poor outcome in esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:748–754.
26 Kang SY, Han JH, Lee KJ, Choi JH, Park JI, Kim HI, Lee HW, Jang JH, Park JS, Kim HC, Kang S, Oh YT, Chun M, Kim JH, Sheen SS, Lim HY: Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2007;13:4146–4153.
27 Samejima R, Kitajima Y, Yunotani S, Miyazaki K: Cyclin D1 is a possible predictor of sensitivity to chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Res 1999;19:5515–5521.
28 Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Ueda M, Kitajima M: Cell-cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Ann Surg Oncol 2003;10:792–800.
29 Warnecke-Eberz U, Hokita S, Xi H, Higashi H, Baldus SE, Metzger R, Brabender J, Bollschweiler E, Mueller RP, Dienes HP, Hoelscher AH, Schneider PM: Overexpression of survivin mRNA is associated with a favorable prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. Oncol Rep 2005;13:1241–1246.
30 Xi H, Baldus SE, Warnecke-Eberz U, Brabender J, Neiss S, Metzger R, Ling FC, Dienes HP, Bollschweiler E, Moenig S, Mueller RP, Hoelscher AH, Schneider PM: High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:8341–8347.
31 Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'Guyen TD, Mirabel X, Marchal C, Verrelle P, Roullet B, Bonnetain F, Bedenne L: Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. J Clin Oncol 2007;25:4895–4901.

■調査報告

一般ウェブ閲覧者および医師の家族歴聴取に関する意識調査

那須淳一郎*,**　森田晴子*　井上実穂*　田所かおり*
大住省三*　久保義郎*　青儀健二郎*　谷水正人*

四国がんセンターでは入院患者の家族歴を網羅的に集積し，家族性腫瘍の可能性がある対象者を抽出し，遺伝カウンセリングにリクルートしている．家族歴聴取が実臨床において，患者および医師にどのようにとらえられているか意識調査を行った．一般ウェブ閲覧者へのアンケートにおいて，一部の人が家族歴の問診時に疑問や不快を感じたことがあり（21%），家族歴の調査に際して文書による説明，同意が必要という回答が多かった（49%）．発癌に関する遺伝子について，ほとんどの人が調べたい，ないし条件次第で調べたいと回答した．もし遺伝子診断の結果が「変異あり」であった場合，配偶者や両親や友人には半数以上が話せると回答したが，義理の両親または祖父母に話せるという回答は半数以下であった．医師へのアンケートでは，一部の患者が家族歴聴取を拒否しており，聴取する医師の一部もプライバシーに立ち入るようで罪悪感を感じたことがあると答えた．

キーワード：家族性腫瘍，家族歴，アンケート，ウェブ，遺伝子診断

I.　はじめに

近年，日常会話やテレビコマーシャルで遺伝子，DNAといった言葉が流布している．このような言葉は一体，一般社会でどのような印象で受け止められているのであろうか．現在，一般の人々が一生のうちで自らの遺伝子に関する問題に関わることはほとんどない．一方で遺伝子と癌の関係を正しく理解し説明できる病院受診者は稀有である．

疾患における遺伝の関わりを推測するための糸口であり，かつ最も重要な方法が家族歴聴取である．そして，家族歴聴取は疾患の背景を推測するための基礎的な医療行為である．家族性腫瘍の診療において，疾患の遺伝因子を推測するには正確な家族歴調査が必須であり，専門的な技術を要する．四国がんセンターでは，入院カルテに複写式の白紙の家系図をはさみこみ，診療の主治医が患者の家族歴を聴取する．これを毎月家族性腫瘍相談室の医師がチェックし，家族性腫瘍の可能性がある対象者を抽出し，遺伝カウンセリングにリクルートしている[1]．しかし家族歴聴取は実臨床において，患者および医師にとってどのようにとらえられ，どの程度有益と感じられているか不明である．

今回我々はこれらの点を明らかにすべく，家族歴聴取に関する一般ウェブ閲覧者および医師の意識調査を行ったので成果を報告する．

II.　研究方法

1）一般ウェブ閲覧者へのアンケート

2003年2月から2007年6月の期間，四国がんセンターの家族性腫瘍相談室のホームページに，家族性腫瘍に関するアンケートを設置した．ホームページには一般向けの家族性腫瘍の解説文を掲載している（Fig.1）．アンケート内容は事前に院内の倫理審査委員会の承認を得た．アンケートのトップページには，集計結果は後日論文報告やウェブ上で公開する可能性があることを明記し，これに同意ののち回答が可能になる形式にした（Fig.2）．

アンケートは以下の3種類を自由選択できるようにして，無記名で行った．(1) 家族歴調査に関するアンケート，(2) ホームページに関するアンケート，(3) 遺伝子診断に関するアンケート（四国がんセンターのホームページアドレス　http://ky.ws5.arena.ne.jp/NSCC_HP/top_page/ 現在はアンケートのページは閉鎖し，集計結果を掲示している．）(1) (2) (3) の回答者は重複していることもある．

2）医師へのアンケート

2005年6月に，当院の診療に携わる医師全員に対し家族歴調査に関するアンケート調査を行った．アンケート用紙を用いて無記名で行った．配布対象医師の内訳は内科19名，外科16名，婦人科6名，泌尿器科4名，頭頸科5名，形成外科2名であった．

* 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　家族性腫瘍相談室
** 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター　消化器内科
連絡先：那須淳一郎　〒791−0280 松山市南梅本町甲160　独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
Tel：098−999−1111　Fax：089−999−1100
E-mail：jnasu@shikoku-cc.go.jp
2007年10月19日受付　2008年9月10日受理
家族性腫瘍 第9巻 第1号（2009年）p.17−23

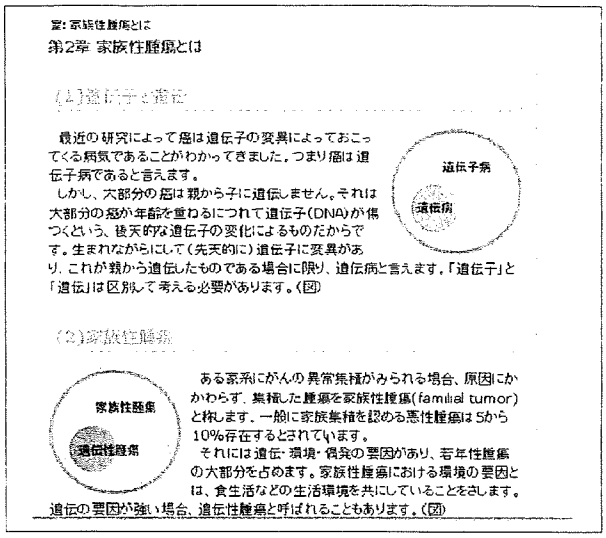

Fig. 1.

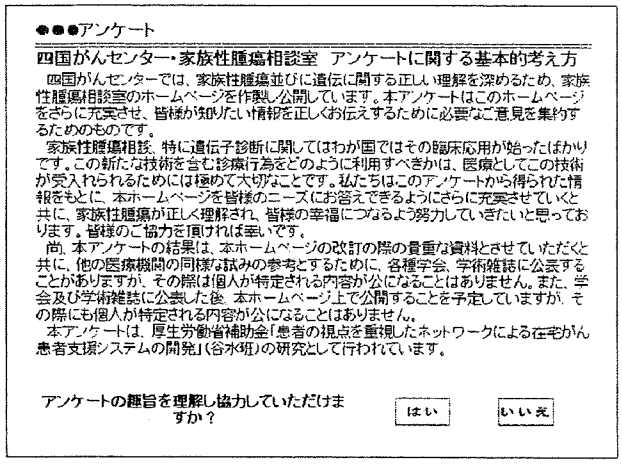

Fig. 2.

III. 結果

1. 一般ウェブ閲覧者へのアンケート

以下に回答結果を，回答者へ提示した設問文および説明文と合せて示す．

(1) 家族歴調査に関するアンケート（有効回答数 41）

① あなたは，病院・診療所を受診された際に，家族歴を聞かれたことがありますか？

ある	34 (83 %)
ない	6 (15 %)
無回答	1 (2 %)

② あなたは，家族歴に関してお答えになられましたか？

答えた	33 (97 %)
答えていない	1 (3 %)

③ その際，あなたのお気持ちはあえて表現すると以下のどれにあたりますか？

特に何も感じなかった	26 (76 %)
何故そんなことをきくのかと疑問に思った	6 (18 %)
不愉快になった	1 (3 %)
無回答	1 (3 %)

◆家族歴調査の有用点，問題点を簡単に列挙いたします．

〔有用点〕

・家系内で多発している疾患が把握でき，患者さん本人さらには血縁者の方の疾患の予防や早期発見が可能となることがある．またそのための支援を行うことも可能となる．

・患者さんと同じ病気にかかられている血縁者の存在がわかれば診療上の支援がスムースに行えることがある．

・患者本人の検査結果から得られない情報によって，診断が可能となることがある．それに伴い，治療方針が決定できる場合もある．

〔問題点〕

・家系図の内容が外に漏出した場合には，結婚，就職などに影響を与える可能性が否定できない．

・家族のことを聞かれることに対して不快感に感じる場合がある．

これらの有用点，問題点をご理解いただいた上で，以下の質問にお答えください．

④ 家族歴を聞くことは適切であると思いますか？

適切である	33
適切でない	2
わからない	6

⑤ 家族歴の調査に関し，文書による説明，同意は必要だと思いますか？

必要である	20
必要でない	15
わからない	6

⑥ あなたの年令は？

～20歳	2
21～30歳	8
31～40歳	22
41～50歳	5
51～60歳	3
61歳～	1

⑦ あなたの性別は？

男	10
女	31

⑧ あなたのご職業は？

医療関係者	7
会社員	11
学生	4
自営（経営者・役員）・自由業	10
その他	8
無回答	1

⑨ あなたのご家族のなかに癌の患者さんはいらっしゃいますか？

はい	33
いいえ	8

(2) ホームページに関するアンケート（有効回答数 19）

① 本ホームページをご覧になられた理由は？

家族性腫瘍カウンセリングや遺伝子診断に興味があるから	16

特に理由はない　1
無回答　2

② 本ホームページにはお知りになりたいことが書かれていましたか？
書かれていた　11
書かれていなかった　8

③ 家族性腫瘍の説明記述に関して
良く理解できた　14
難しくて理解できなかった　5

④ 本ホームページをお読みになられて家族性腫瘍に対する考え方はどうなりましたか？
以前と変わらない　14
以前と変わった　5

⑤「以前と変わった」とお答えになられた方．どのように変わりましたか？（自由記載）
・客観的専門的知識が得られた．
・知れば予防・早期発見ができると思っていたが，そうでないことも分かった．

⑥ このようなホームページは必要だと思われますか？
必要　16
必要でない　0
わからない　2
無回答　1

⑦ 必要でない（無いほうがよい）とお答えになられた理由は？
無回答　19

⑧ ⑥で「必要」と答えられた方，さらにどのような点をつけ加えるべきだと思われますか？（自由記載）
・全国の相談室案内．
・病気に対する詳しい知識（本を見ても詳しくは書いていない）．
・完全な守秘義務で行われるのであれば，あえてそういう旨の事は記述しないほうが安心できてカウンセリングを受けやすい．
・専門用語が多く，年配の方には分かりにくい．
・社会差別を恐れずにすむような取り組みをしてほしい．誰にでも起こりうる事を一般社会に知らせていくべきである．

⑨ あなたの年令は？
～20歳　1
21～30歳　4
31～40歳　7
41～50歳　2
51～60歳　3
61歳～　1
無回答　1

⑩ あなたの性別は？
男　5
女　13
無回答　1

⑪ あなたのご職業は？
医療関係者　3
会社員　4
学生　2
自営（経営者・役員）・自由業　4
その他　4
無回答　2

⑫ 今までに他の家族性腫瘍あるいは遺伝子診断のホームページをご覧になったことがありますか？
ある　10
ない　7
無回答　2

⑬ ご自身あるいはご家族（両親，兄弟姉妹，お子様）にがんの患者さんはいらっしゃいますか？
ご自身ががん　3
ご家族ががん　14
がんの家族はいない　1
無回答　1

(3) 遺伝子診断に関するアンケート（有効回答数30）

① 遺伝子診断という言葉をご存知でしたか？
内容も知っていた　17
内容は知らないが聞いたことがあった　9
知らなかった　4

② あなたはご自身の癌発症に関わる遺伝子を調べたいと思われますか？
調べたい　14
調べたくない　1
条件次第で調べたい　12
わからない　3

③ 仮に遺伝子診断を受けた結果が陽性（遺伝子変異がある）であった場合，あなたはその結果を冷静に受け止めることができますか？
できる　18
できない　1
わからない　10
無回答　1

④ 仮に遺伝子診断を受けられ結果が陽性であった場合，あなたの家族にその結果を話すことができますか？
(A) 配偶者に話すことが
できる　19
できない　5
その他または無回答　6
(B) 両親に話すことが
できる　21
できない　5
その他または無回答　4
(C) 義理の両親に話すことが
できる　7
できない　12
その他または無回答　11
(D) 祖父母に話すことが
できる　7
できない　14

その他または無回答 9

(E) 友人に話すことが
できる 13
できない 11
その他または無回答 6

⑤ ④でできないと答えられた理由はどのようなことですか？（自由記載）

〔相手への感情〕
・相手に負い目を感じるから．
・相手に余計な心配をかけたくない，悲しい思いをさせたくない，責任を感じられたくないから．
・相手がショックを受けるから．

〔情報の正確性・秘密性〕
・自分でも信じられないから．
・秘密を守るという確証が感じられないから．
・正確に理解してもらえないから．

〔偏見・差別〕
・血縁関係者でないと，差別をされるから．
・自分の子供に対する見方が変わってくると嫌だから．

⑥ あなたの年令は？
～20歳 2
21～30歳 10
31～40歳 12
41～50歳 3
51～60歳 3
61歳～ 0

⑦ あなたの性別は？
男 9
女 21

⑧ あなたのご職業は？
医療関係者 5
会社員 10
学生 5
自営（経営者・役員）・自由業 5
その他 4
無回答 1

2. 医師へのアンケート

回収率52％（27/52）

① 今までに家族歴を聴取した時にどう感じましたか．診療行為として価値があると感じましたか．
よく感じる 6
まあまあ感じる 7
時々感じる 9
あまり感じない 3
全く感じない 1
無回答 1

② 今までに家族歴を聴取した時にどう感じましたか．医師患者関係を深めるのに役立ちましたか．
よく感じる 2
まあまあ感じる 4
時々感じる 6
あまり感じない 12
全く感じない 2
無回答 1

③ 今までに家族歴を聴取した時にどう感じましたか．患者のプライバシーに立ち入るようで罪悪感を感じましたか．
よく感じる 0
まあまあ感じる 3
時々感じる 5
あまり感じない 16
全く感じない 2
無回答 1

④ 今までに家族歴を聴取した時に患者様が嫌悪感を示すのを感じたことはありますか．
よく感じる 0
まあまあ感じる 0
時々感じる 3
あまり感じない 20
全く感じない 3
無回答 1

⑤ 今までに患者様に家族歴の聴取を断られたことがありますか．
よくある 0
まあまあある 0
時々ある 2
あまりない 6
全くない 18
無回答 1

⑥ 以下から賛同する項目を1つ選んで下さい．
家族歴は新規入院患者全員について聴取すべきである 16
家族歴は悪性疾患患者のみに聴取すべきである 6
家族歴は家族性集積しうる疾患だけにおいて聴取すべきである 3
家族歴は医師が必要と考える場合だけ聴取すべきである 1
家族歴は患者が申告する場合だけ聴取すべきである 1
家族歴は聴取する必要がない 0

IV. 考 察

今回我々は，インターネット上で家族性腫瘍に関する情報発信をすることに並行して，一般ウェブ閲覧者にアンケートを行った．ウェブを用いたアンケートは，匿名性の確保，時間の拘束がないことなどが長所として挙げられる．

一方で，同一人物が複数回回答したり虚偽の回答が増える可能性，コンピューターを使える環境にある人または関心がある人からしか回答が得られない，などの問題点が考えられる．前者を検証することは物理的に不可能である．また，今回の調査は標本数が少なく，母集団である一般市

民を表現する値ではなく，明らかに偏ったものである．今回の結果は一定の見解を生むものではなく，現在の家族性腫瘍に関する問題点を抽出することに役立つと思われる．これらの問題点をふまえたうえで集計結果を検討したい．

まず，回答に協力いただいた一般ウェブ閲覧者の層については，回答者の家族に癌患者がいる割合が高かった．そして，他の家族性腫瘍に関するホームページを見たことがある人が多く含まれることから，一般社会の平均的集団よりも家族性腫瘍に対する関心が高い層の回答と考えられる．また，30代と20代が多かったが，これは若年層で家族性腫瘍に関心が高いというよりも，若年層がインターネットに接する機会が多いことを反映していると考えられる．同様に，女性の回答者が多いのは，健康問題への関心に性差がある可能性もあるが，女性のほうが匿名アンケートに同意しやすいなどのバイアスがある可能性がある．

家族歴調査に関する設問の中で，一部の人（21％）が家族歴の問診時に疑問や不快を感じたことは，家族性腫瘍に関する研究を進める際に留意すべきである（設問 1-(1)-③，Fig.3）．家族歴を尋ねられてプライバシーを侵害されたと感じる人がいるかもしれないし，近親者との確執が思い起こされることに起因する不快感があるかもしれない．このような不快感は，場合によっては医療面接において，医療者と病院受診者の円滑な関係作りの妨げになるかもしれない．これを解決する方法として，家族歴聴取に先立って，「将来の疾患罹患リスクを推測するために家族歴を聴取する」という目的の説明と，聴取のあとに「疾患罹患

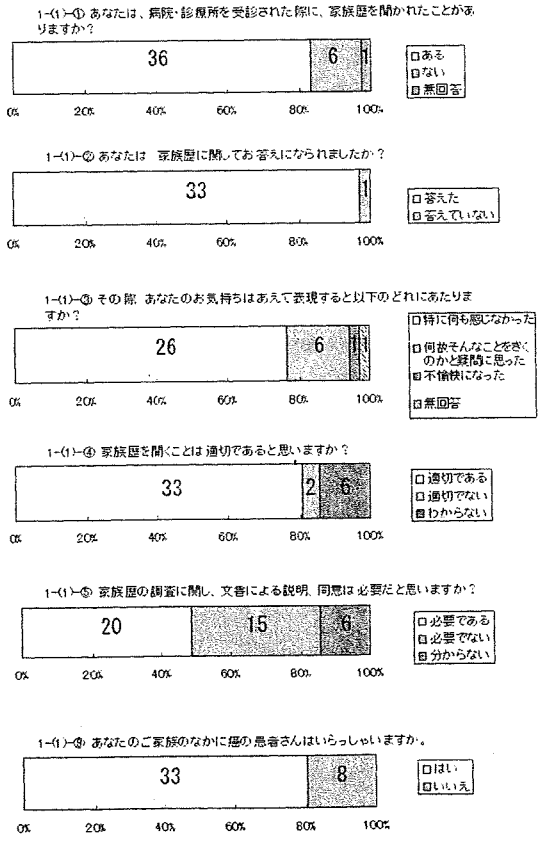

Fig. 3.

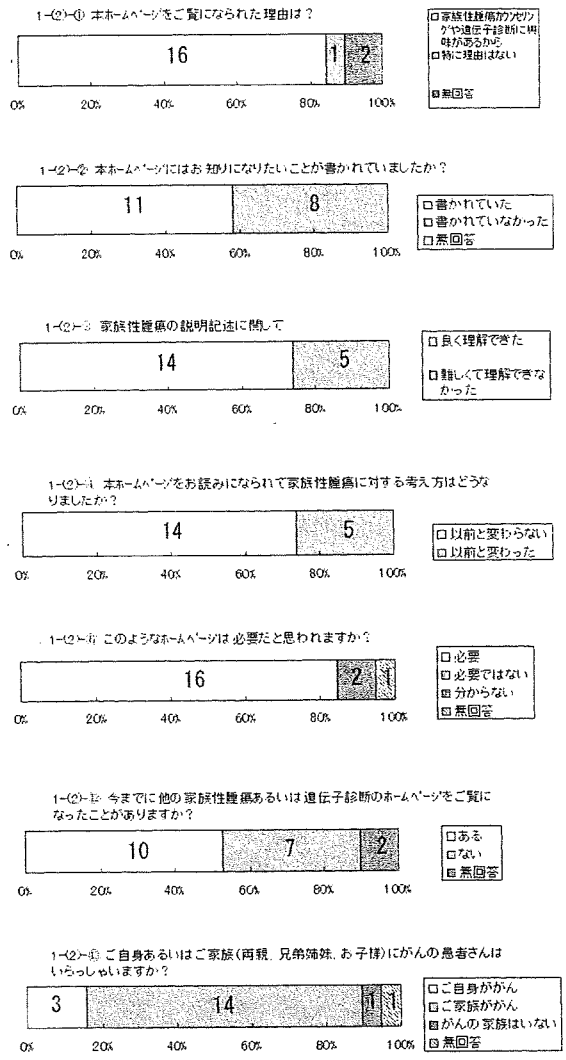

Fig. 4.

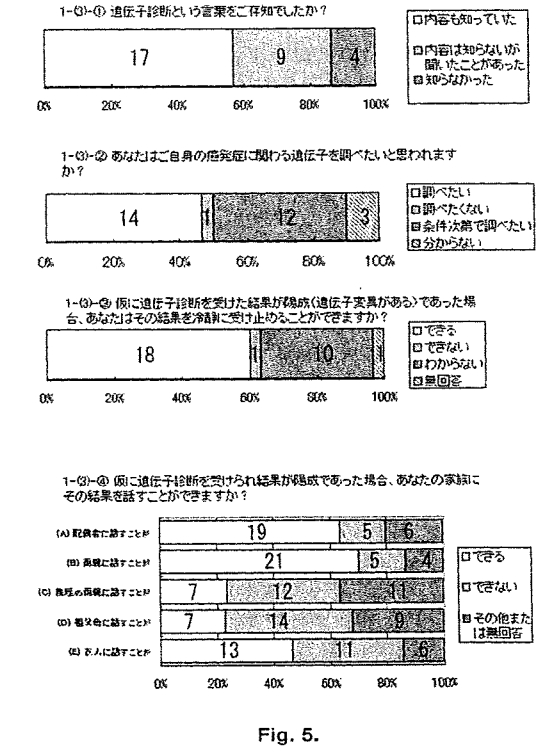

Fig. 5.

リスクが高いかどうか」という評価のフィードバックを行うことが考えられる．家族歴の調査に際して文書による説明，同意が必要という回答が多かった（49％）のは，書面という手続きが求められているというよりむしろ目的の説明などが求められていると推測される（設問1-(1)-⑤）．

次に，ホームページに知りたいことが書かれていたかについては，半数弱が書かれていなかったとの回答だった．その具体的記述は得ることができなかったが，これは一般大衆の遺伝医療に対する期待が過剰なのかもしれない．マスメディアで遺伝子治療や疾患易罹患性遺伝子の記事などは好んで取り上げられているが，実際に一般大衆が遺伝医療に接する機会はほとんどないのである．

また，当ホームページでは家族性腫瘍に関して平易な記述をするようにこころがけたが，約4分の1が難しくて理解できないと答えている．難しかったと答えた回答者は20代1人，30代1人，40代1人，60代以上1人，無回答1人，と各年代に分布していた．若年者なら理解度が高いとは一概に言えないようである．

発癌に関する遺伝子について，ほとんどの人が調べたい，ないし条件次第で調べたいと回答した．そしてもし遺伝子診断の結果が「変異あり」であった場合，配偶者や両親や友人に話せる人が話せない人より多かった．しかし，義理の両親または祖父母には話せるという人は話せない人より少なかった．ステレオタイプな義父母との確執というより，理解が得られないかもしれない相手から受ける偏見への恐れかもしれない．

次に，医師へのアンケートであるが，当院の多くの医師が家族歴聴取に医学的意義を感じているという結果であった．しかし有効回答率は低く，多少なりとも家族性腫瘍に関心のある層の回答として評価すべきであろう．診療科によって家族集積性のある疾患の頻度には差がある．

医師へのアンケートの中で，一部の患者が家族歴聴取を拒否しており，聴取する医師の一部もプライバシーに立ち入るようで罪悪感を感じる，と答えているのは注目すべきデータと考える．この設問2-③は実際には「家族歴を聴取した時に患者のプライバシーに立ち入るように感じた」ことと「家族歴を聴取した時に罪悪感を感じた」という2つの感情が同列に書いてあり，表現に不備がある．今後は予備調査などを行い，適切な設問を行う必要がある．これは前述のウェブ閲覧者へのアンケートと通じる点がある．

一般ウェブ閲覧者へのアンケート調査と同様に少ない標本数であり，定量的データとしての有用性には限界がある．しかし家族歴聴取の現場で負の感情をもつ医師と病院受診者が存在することは否定できない．実臨床の現場で，家族歴聴取の目的の説明と，評価のフィードバックをすることで解消される部分が大きいのではないだろうか．実際に家族に癌罹患者が多いので心配，というきっかけで一般医療機関を訪れる受診者は存在する．しかし彼らが家族歴の聴取で疾患罹患リスクを評価されているか，甚だ疑問である．想像するに多くが臨床検査を受けているだけであり，一部は過剰であったりする可能性もある．

医療面接において家族歴聴取は基本的医療行為と考えられている．しかし，実臨床ですべての医師が疾患の遺伝的背景を推測することができるわけではないことにも問題がある．また，実際には詳細に家族歴を得ても当面の診療上の利益，受診者の利益に結びつかないことが多い[2]．

近年の分子遺伝学の進歩により，癌や生活習慣病などの易罹患性に関する遺伝子が明らかにされてきている．将来，遺伝医療の必要性は高まることが期待されている[3]．実際には，遺伝医療の正しい理解と利用のためには適切な遺伝カウンセリングが不可欠である．文部科学省，厚生労働省，経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも遺伝カウンセリングの必要性が述べられている[4]．ヒト遺伝子の研究は急速に深まっているものの，それを臨床の現場で活用する体制は未整備である．家族歴聴取のありかたや，今後の日本の遺伝医療の進むべき方向性は具体的に示されていない．

家族歴の聴取は家族性腫瘍の診療の根幹をなしている．それは一般診療において，初診時に聴取することが望ましく，遺伝的リスクが高いと思われた症例では情報をもれなく詳細に調査することはもちろん，リスク保有者が存在する限り経時的に調査を継続する必要がある．こういった行為を診療担当医師がすべて行うことは事実上不可能である．家族歴を治療に役立て，疾患予防に役立てるには相当な時間と継続した労力を要するのである．今後，この分野を医師以外の遺伝カウンセラー資格者や有知識者が補填することが可能と考えられる．そのためには，臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーなどが行う診療行為が，将来診療報酬制度に盛り込まれることが必須である．

一方で，一般ウェブ閲覧者へのホームページを利用した啓発活動は明らかな需要があることから，今後も拡充し，かつアップデートしてゆく必要がある．

現在，遺伝子医療の医療者・研究者は，医療の対象となる人々のニーズや意識を把握することが不十分ではないかと考えられる．それは容易なことではないが，将来これについて適切な検証を行い，医療者・研究者の情報発信を効果的なものに変えてゆくことで，遺伝子医療がいっそう魅力的なものになると思われる．

V. 結　語

家族歴の聴取は家族性腫瘍の診療の根幹をなす重要な診療行為であり，かつ医師の基本的な診療行為である．しかし十分な説明がないと，聴取される側にもする側にもストレスと誤解を生じる恐れがある．今後，家族歴聴取を医師以外の遺伝カウンセラー資格者や有知識者が補填することを考える必要がある．また，ホームページを利用した家族性腫瘍に関する情報発信を今後も継続する必要がある．

本稿の要旨の一部は第12回日本家族性腫瘍学会（大阪）にて発表した．

文　献

1）平家勇司，佐々木晴子，福岡しのぶ，他：家族歴調査

のシステム化・家系情報を含む医療情報データベースの構築. 家族性腫瘍 2002 ; 2 : 37-44.
2) 岩間毅夫：家族歴について. 家族性腫瘍 2001 ; 1 : 48-50.
3) Clayton EW : Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. N Engl J Med 2003 ; 349 : 562-569.
4) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2001年4月1日施行 : http://www.mhlw.go.jp/houdou/0103/h0329-3.html

An Attitude Survey for the General Public and Medical Doctors Concerning Gathering a Family History and Genetic Counseling Service

Junichirou Nasu[*,**], Haruko Morita[*], Miho Inoue[*], Kaori Tadokoro[*], Syozo Osumi[*], Yoshiro Kubo[*], Kenjiro Aogi[*], Masahito Tanimizu[*]

[*] *Familial Tumor Counseling Service, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*

[**] *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*

We are systematically collecting the family histories of cancer patients upon admission. Members of the familial tumor counseling service select patients with familial tumors to receive genetic counseling. An attitude survey was conducted among the general public and medical doctors concerning the collecting of family histories. As a result of analysis of the questionnaires set up in a web page for the general public some people felt an interrogative and disagreeable sensation when they were asked about their family history. Most people wanted to undergo genetic testing for cancer, or wanted to do it depending on the terms of testing. If a genetic test was positive, many people answered that they would inform their spouses, parents, and friends of the test results, but this tendency was weak for their parents-in-law or grandparents. The result of questionnaires administered to medical doctors showed that a small number of patients refused to complete the survey about the family history and a small number of doctors had felt a sense of guilt when surveying for the family history. This is a small pilot survey and does not necessarily represent the general population. A more discreet analysis is therefore required.

Key words : familial tumor, family history, questionnaire, web, genetic testing
(J Fam Tumor 2009 ; 9 : 17-23)

腫瘍内科，3(5)：530-534，2009

特集 Geriatric Oncology(老年腫瘍学)

高齢者の消化器がんの治療*

那須淳一郎**

Key Words：elderly patient, gastrointestinal cancer, surgery, chemotherapy, radiotherapy

はじめに

厚生労働省の発表によると，簡易生命表に基づく2007年の日本の平均寿命は，男性はアイスランドに次ぐ世界第2位の79.19歳，女性は世界第1位の85.99歳である．0歳児の将来の死亡原因としては，がんがもっとも多く，男性は30%，女性は21%ががんで死亡する計算である．日本のがん死亡者数は2006年に32万9千人に達している．今後，日本のがん患者は，社会全体の高齢化と，戦後のベビーブーム世代ががん年齢にさしかかったために，さらに増加すると考えられる．2007年4月に，「がん対策基本法」が施行され，総合的ながん対策推進計画の策定が進んでいるのは周知の事実である．がん死亡数を臓器別にみると男性は上位から肺(23%)，胃(17%)，肝臓(11%)，大腸(11%)，膵臓(6%)，女性は大腸(14%)，胃(13%)，肺(13%)，乳房(9%)，肝臓(8%)の順である[1]．がん死亡数のうち約半数を消化器がんが占めており，高齢消化器がんの治療は今後のわが国の医療における重要な問題である．しかし，高齢者の消化器がんのエビデンスは少なく，経験則による少数の臨床データが多いのが事実である．

高齢者のがんの治療を複雑にしているのは，併存疾患の存在である．高齢者は循環器疾患，呼吸器疾患，脳神経疾患などを合併していることが多く，臓器機能が低下している．さらに，高齢者に多い，譫妄・認知症などの精神疾患も問題となる．さらに，環境因子(家族，経済)，患者自身の精神状態(意志決定能力)などの因子も考慮する必要がある．高齢になるほど生物学的年齢の個人差が大きくなると言われている．高齢者の身体状態を評価するツールとして，Comprehensive Geriatric Assessment(CGA)[2][3]，Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity(POSSUM)[4]，E-PASS scoring system[5]などがある．これらを用いて手術後の合併症，予後の予測をする試みがあるが，臨床応用にはさらなる検討が必要である．高齢者におけるがん治療は，riskとbenefitの評価が重要である．がん患者ががんの進行で死亡する可能性，がん治療の合併症で死亡する可能性，併存疾患で死亡する可能性を予測することが重要である．最終的にはinformed consentに基づいて治療方針が決定されるにせよ，きわめて複雑な過程をとる．

かつての臨床試験や新規薬剤の治験では年齢の上限が75歳前後に設定されていることが多かった．最近はとくに欧米では年齢の上限を設けていないことが多い．高齢者の定義は，65歳以上

* Therapy for elderly patients with gastrointestinal cancer.

** Junichirou NASU, M.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科〔〒791-0280 松山市南梅本町甲160〕; Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama 791-0280, JAPAN

としているもの，70歳以上としているもの，75歳以上としているものなど，まちまちである．老年医学では一般的には，高齢者は65歳以上であり，65～74歳を前期高齢者，75歳以上を後期高齢者と定義している．85歳または90歳以上を超高齢者と呼ぶことが多い．厚生労働省の簡易生命表によると2007年の75歳の平均余命は男性11.40年，女性15.16年，80歳の平均余命は男性8.50年，女性11.42年である．よって，治療の介入によって5年以上の予後が期待できる症例には，治療を検討する必要がある．

高齢者の消化器がんの外科手術

消化器がんの根治は多くの場合で，外科手術によってなされる．しかし，高齢者の消化器がんの外科手術は侵襲が大きく，術後合併症率は高いとされている．胃がん手術の検討で80歳以上の高齢者の手術死亡は50～69歳の壮年者と比較して多く(2.7%対0.9%)，80歳以上の高齢者の術後3か月以内の死亡は壮年者と比較して有意に多い(10.7%対3.9%；$P<0.01$)[6]．これらの傾向は胃全摘術，D2郭清でもみられ，有意な差があったとされている．よって，高齢者の胃がんの手術では高侵襲の手術は術後早期死亡を増やすことから，縮小手術が考慮される傾向がある．一方で，大腸がんではリンパ節郭清を控えることが逆に予後を不良にするとの報告[7]があることから，通常のリンパ節郭清をすべきと言われている．大腸がんの手術は，上腹部の手術と比較して侵襲が比較的少なく，術後の循環器，呼吸器の管理は容易とされている．

また，がんの手術の合併症が死に結びつかないとしても，手術がその後の患者のquality of life(QOL)を低下させる危険性もある．たとえば，食道がんの手術では経口摂取量の低下，直腸がんの手術では排泄機能障害，排尿障害などが問題となる．直腸がんのリンパ節郭清による排尿障害は，腹筋力低下による排尿力の低下とも相まって高齢者で出現しやすくなる．また，直腸の低位吻合は括約筋機能が低下した症例において，頻便のためQOLを低下させる可能性がある．よって，人工肛門のほうが容易に管理できることもあり得る．このような術式の選択においても，患者への十分な説明と同意が重要である．

一方で，低侵襲の治療法として，腹腔鏡手術が術後の早期離床につながることから期待されている．通常の開腹手術と比較して腹腔鏡手術は術後の消化管機能の回復が早いこと，創部痛が少ないことがあげられる．しかし，心肺機能が低下した高齢者にはCO_2による気腹の負荷，手術時間の長さの考慮が必要である[8]．

もっとも低侵襲な消化器がんの治療として存在するのが内視鏡的治療である．Tadaらの早期胃がんのストリップバイオプシー法[9]に始まった内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection：EMR)は，現在内視鏡的粘膜剥離術(endoscopic mucosal dissection：ESD)に発展し食道と胃で保険承認されている．EMR/ESDを行うことで外科手術が回避できれば，術後の栄養状態，体重の維持に貢献できる．高齢者におけるEMR/ESDの報告はまだ少ないが，われわれの施設の早期胃がんでの検討では，75歳以上の高齢者の胃がんに対するESDは75歳未満の壮年者と比較して，一括切除率，手術時間，出血や穿孔などの合併症率は同じであった．また，呼吸器，循環器の合併症も同等だった(表1, 2)[10]．現在，胃癌治療ガイドラインでは内視鏡的粘膜切除術の適応は2センチ以内のM癌とされているが，今後の適応拡大が期待されており，Japan Clinical Oncology Group(JCOG)で臨床試験が進行中である．その結果により，高齢者の胃がん治療への応用が期待されるところである．また，食道がんにおいて，従来は放射線治療をされていた比較的大きな病変でも，近年はESDで一括切除できるようになってきている．80歳以上の高齢者の食道がんで，SM1までででリンパ節転移がない症例に内視鏡的粘膜切除術を適応拡大してよいのではないかという意見もあるが，エビデンスは乏しい[11]．

近年，Natural orifice transluminal endoscopic surgery(NOTES)の登場によりさらなる低侵襲治療の探究が進んでいる[12]．NOTESとは口や肛門，膣などから器械や内視鏡を挿入して，体表部に傷をつけずに外科手術をする方法で，患者にとっても医師にとっても魅力的なものだとされている．しかし，その悪性疾患に対する適応や長期

表1 ESDを施行した高齢者早期胃がんの患者背景

	Elderly group	Non-elderly group	*P* value
Number of patients	53	91	
Mean age(years)	78.2±3.8	64.7±7.4	
Male : Female	34 : 19	74 : 17	
Mean size of the lesion(mm)	12.2	13	NS
Frequency of the underlying disease(%)	57	33	<0.05
heart disease	1.9	5.5	
hypertension	28	7.7	
respiratory disease	7.5	2.2	
liver disease	7.5	5.5	
diabetes mellitus	9.4	14	
other disease(cerebral infarction etc.)	9.4	5.5	
Frequency of the anticoagulant therapy(%)	11	8.8	NS

ESD： endoscopic mucosal dissection, NS：not significant （文献[10]より引用改変）

表2 ESDを施行した高齢者早期胃がんの治療成績

	Elderly group	Non-elderly group	*P* value
Mean age(years)	78.2±3.8	64.7±7.4	
One-piece resection rate(%)	96	92	NS
Complete resection rate(%)	81	82	NS
Size of the lesion(mm)	12.2	13.0	NS
Operation time(min)	67±49	77±58	NS
Frequency of the oxygen therapy(%)	13	14	NS
Frequency of the use of depressor(%)	17	23	NS
Frequency of the use of pressor(%)	1.9	1.1	NS
Amount of the use of pethidine hydrochloride(mg)	20.4±10.7	23.8±9.5	NS
Amount of the use of midazolam(mg)	2.0±1.3	3.1±1.4	NS
Complications			
Rate of bleeding(%)	43	43	NS
Rate of perforation(%)	1.9	1.1	NS
Depth of invasion(mucosa/submucosa)	47/6	83/8	

ESD： endoscopic mucosal dissection, NS：not significant （文献[10]より引用改変）

的予後などについては未知であり，今後の検討が待たれる．

高齢者の消化器がんの化学療法

近年の消化器がんにおける化学療法の進歩はめざましく，とくに大腸がんではbevacizumabやcetuximabなどの分子標的薬剤の登場以降，奏効率は50%前後，生存期間は2年前後に達している．強力な化学療法に耐えることができる大腸がん患者ではFOLFOX療法またはFOLFIRI療法にbevacizumabを併用するのが標準療法とされている．しかし，高齢者に対する標準治療はない[13]．2008年のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN) guidelineでは強力な化学療法に耐えることができない大腸がん患者に推奨されるレジメンとして5-fluorouracil(5-FU)/leucovorin(LV)あるいは5-FU/LV+bevacizumabがあげられている．強力な化学療法に耐えることができるかどうかの年齢基準はなく，performance status(PS)などから症例ごとに判断しているのが実際である．

FOLFOX療法では神経毒性，FOLFIRI療法では下痢と血液毒性がとくに問題であり，高齢者にそれらが生じた場合はQOLを低下させることが予想される．そして，bevacizumabは高血圧，血栓塞栓症が重要な合併症であるため，高齢者では使用しにくい薬剤と考えがちである．Kabbinavarらの報告では，65歳以上の高齢者大腸がんで5-FU/